Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Roemer

Über tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe postoperativer peritonealer Verwachsungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Emmanuel Olufemi Shobanjo
aus Abeokuta/Nigeria

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0043

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Roemer

Über tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe postoperativer peritonealer Verwachsungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Emmanuel Olufemi Shobanjo
aus Abeokuta/Nigeria

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Blobel
(Professor Dr. H. Roemer)

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Adam

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

Herrn Professor Dr. med. Hans Roemer danke ich für die guten Arbeitsmöglichkeiten und für die Erlaubnis, die Untersuchungen an der Universitäts-Frauenklinik durchführen zu dürfen.

Für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und das große Interesse am Fortgang der Arbeit schulde ich Herrn Privatdozent Dr. med. Reiner Blobel aufrichtigen Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
I.		Einleitung und Fragestellung	1
II.	a)	Zur Problematik intraabdominaler Verwachsungen und ihrer Ursachen	2
	b)	Überblick über Ergebnisse bisheriger tierexperimenteller Untersuchungen zur Prophylaxe peritonealer Adhaesionen	5
III.	a)	Methodik	11
	b)	Ergebnisse	16,22
IV.	a)	Diskussion	26
	b)	Der Entstehungsmechanismus der Bauchfellverwachsungen	28
	c)	Der Wirkungsmechanismus der verwendeten Versuchssubstanzen	
		1. Kallikrein-Inaktivator (Trasylol®)	31
		2. Hydrocortison (Hostacortin-H®)	35
		3. Polyvinylpyrrollidon = Kollidon (Periston-N®)	37
	d)	Zusammenfassung	40
	e)	Empfehlungen aufgrund der Ergebnisse	41
V.		Schrifttum	42

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR PROPHYLAXE POSTOPERATIVER PERITONEALER VERWACHSUNGEN

Einleitung und Fragestellung

In allen operativen Fächern ist es wichtig, postoperative Verwachsungen zu verhindern, um das Operationsergebnis nicht nachteilig zu beeinflussen.

Speziell in der Gynäkologie kommt es häufig nach intraabdominellen Eingriffen zu Adhaesionen, die die Fertilität beeinträchtigen.

Bei allen operativen Eingriffen, die der Re-Fertilisierung dienen, (zum Beispiel nach Salpingolyse, Salpingostomatoplastik, End-zu-End-Anastomose sowie Operationen nach Straßmann und auch nach Myom-Operationen) hängt das operative Ergebnis zum Teil von der Verhinderung von Verwachsungen ab.

Einige dieser Möglichkeiten wurden bereits tierexperimentell in verschiedenen Versuchsanordnungen mittels zahlreicher Substanzen beschrieben.

Neue Medikamente, wie der Kallikrein-Inaktivator (Trasylol®),

waren der Anlaß, das Problem der Prophylaxe peritonealer Verwachsungen erneut zu untersuchen. Dabei sollte festgestellt werden, mit welchen Substanzen oder Kombinationen von Medikamenten die besten Erfolge erzielt werden können.

Zur Problematik intraabdominaler Verwachsungen

An Hand von Beobachtungen bei tierexperimentellen Untersuchungen zur Entstehung abdomineller Verwachsungen stellte Graser (30) erstmals fest, daß die Verklebung geschädigter Serosaflächen durch primäre Exsudation von Fibrin und späteres Einwachsen von Fibroblasten erfolgt, die sich in gefäßhaltiges Bindegewebe verwandeln.

Viele morphologischen und histogenetische Untersuchungen postoperativer peritonealer Adhaesionen bei Tierexperimenten zeigten, daß die Verwachsungen der Serosaflächen Folgen einer mechanischen, thermischen oder entzündlichen Läsion seien, (Payer, 68; Wereschinski, 98; Schönbauer und Schnitzler, 78), wobei die Heilung und "Wiederherstellung" bzw. Regeneration weit über das Ziel hinausschießt (Clairmont u. Meyer, 16). Die Läsion der dünnen Serosadecken führt zunächst zur Exsudation von fibrinogenhaltigem Plasma, welches sich unter Einfluß verschiedener Gerinnungsfaktoren in Fibrin umwandelt. Das fibrinbedeckte Peritoneum verklebt nun mit anliegendem oder leichter noch mit gleichsinnig verändertem Peritoneum (Kern, 43; Kuhbier, 44). Es kommt dann ungemein rasch zu einer "Verschweißung" (Payer, 68). Vogel (93) betonte auch die aktive Leistung der Serosadeckzellen,

die sich als Mesothelverbände in Fibrocyten verwandeln können, welches Kaufmann (42) im Tierexperiment histologisch bestätigte. Bei Menschen, vor allem unter dem Einfluß der Peristaltik, können die zunächst schleier- und flächenhaften Adhaesionen zu Strängen auseinandergezogen und schließlich wieder ganz getrennt werden (Vogel, 93). Statistische Untersuchungen zeigten, daß in 80 % der Fälle das Netz an den Verwachsungsvorgängen beteiligt ist (Ehrler, 24).

Je nach Ausmaß der Operation liegt die Frequenz postoperativer Adhaesionen nach Laparotomien zwischen 35 und 92 % (Grundmann, 33), wie durch viele klinisch-statische und pathologisch-anatomische Untersuchungen festgestellt worden ist. Das betrifft in gleicher Weise chirurgische (Naegeli, 62.63; Clairmont u. Meyer, 16; Kaufmann, 42; Ehrler, 24) wie gynäkologische Operationen (Mayer, 53; Haug u. Heudorfer, 36; Rurunen, 92). Ehrler (24) hält die Bauchfellverwachsungen für die häufigste pathologische Veränderung des Bauchraums überhaupt, die "frequenzmäßig" der Krebshäufigkeit sowie der Krebsverbreitung gleichkommt. Nach Ehrler´s (23) Rechnungen sind von 100 000 Einwohnern etwa 15 000 potentielle Adhaesionsträger, von denen 10 - 12 % im Laufe ihres Lebens behandlungsbedürftig werden. Die sogenannten spontanen Verwachsungen entstehen wohl in der Mehrzahl der Fälle durch entzündliche Veränderungen von Bauchorganen (Payer, 68; Clairmont u. Meyer, 16; Kaufmann, 42), infolge stumpfer Bauchtraumen (Vogel, 93; Lüdeke, 51) oder durch genetische Fehlleistungen (Priesching, 72). Peters (70) berichtete, daß 41 % seiner Ileusfälle durch Verwachsungs- und Strangbildung ohne vorhergegangene Operationen eingetreten seien. Lüdeke (51) stellte auch fest, daß 1,3 % aller nichtlaparotomierten Obduzierten Bauchfellverwachsungen aufwiesen.

Als weitere Ursachen abdomineller Adhaesionen wurden "kon-

stitutionelle" Faktoren beschrieben. Zum Beispiel seien vermehrte oder verminderte fibrinolytische Aktivität des Blutes sowie Veränderungen der Gewebsproliferationsbereitschaft Folgen von Nebennierenrindenveränderungen. Payr (69) spricht von einer verringerten Regenerationsfähigkeit der Serosadeckzellen sowie einer Störung des Fermentchemismus des Organismus bei vorhandenem "Status asthenicus". (Schrifttum bei Kern und Kuhbier, 44).

Oft verlaufen die Verwachsungen ohne klinische Symptome oder verursachen nur uncharakteristische Beschwerden. Je nach der Art der Verwachsungsbildung im Bauchraum ergibt sich eine unterschiedliche klinische Symptomatik: zum Beispiel können flächenhafte Adhaesionen zu chronischen Subileuszuständen führen, die mit chronischen dyspeptischen Beschwerden, mit uncharakteristischen abdominellen Schmerzzuständen und mit rezidivierenden Stuhl- und Windverhaltungen einhergehen. Sehr häufig führen sie auch zu einem sekundären Krankheitsbild bzw. zum Syndrom des "Verwachsungsbauches" (Payr, 69; Ehrler, 24) bis zum lebensbedrohenden Zustand des akuten mechanischen Ileus. Es wurde auch festgestellt, daß einzelne narbige Stränge gefährlicher sind. An Hand von statistischen Untersuchungen über die Häufigkeit postoperativer Ileusfälle stellt Berner (10) fest, daß 26 - 30 % bzw. 31 % (Flesch-Thebesius, 28) und sogar 63 % (Schönbauer und Schnitzler, 78) aller Ileusfälle Folgen von narbigen, strangförmigen, postoperativen abdominellen Verwachsungen seien. Ebenfalls sterben mehr Menschen nach Appendektomie an dieser Zweiterkrankung als an der Appendizitis (Kern, 43; Kuhbier, 44). Aus der Errechnung eines großen Krankengutes ist festgestellt worden, daß nach 1,59 % aller Laparatomien ein mechanischer Ileus durch postoperative peritoneale Verwachsungsstränge auftritt (Peters, 70).

Die Kenntnis der Pathogenese der Adhaesionen sowie der Häu-

figkeit spontaner und iatrogener peritonealer Verwachsungen, ferner der Bedeutung der Konstitution, sowohl der ursächlichen Faktoren als auch der verschiedenen Komplikationen, des klinischen Bildes bzw. der Gefahren abdomineller Adhaesionen hat bereits früh zur Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen bzw. Prophylaxen bei Laparatomien geführt. Durch sinnvolle prophylaktische Maßnahmen bei den Abdominaloperationen erübrigt sich demnach die spätere operative Behandlung der konsekutiven Adhaesionsbeschwerden.

Überblick über Ergebnisse bisheriger tierexperimenteller Untersuchungen zur Prophylaxe peritonealer Adhaesionen

Einige Vorbeugungsmaßnahmen bei postoperativen Bauchfellverwachsungen sind: Schonende Operationstechnik sowie strikte Verminderung aller initialen Schädlichkeiten für das Peritoneum; weitgehende Deckung der Serosadefekte des Peritoneums, postoperative Förderung bzw. Anregung der Darmperistaltik. Diese Vorkehrungen versprechen mehr Erfolg als symptomatische operative Maßnahmen, die neue Adhaesionen mit zusätzlicher Komplikationsfrequenz begünstigen (Kern, 43; Kuhbier, 44). Ebenso wurden radikale Vorschläge zur Prophylaxe gegeben: zum Beispiel die subtotale Omentektomie oder die heute vorwiegend bei chronischem Adhaesionsileus angewandte operative Vernähung bzw. Fixation aneinandergelegter und gefährdeter Darmschlingen durch die Nobel´sche Operation, (Schrifttum bei Krauss u. Kümmerle, 46; Schultze u. Baumbusch, 81; u. a.), sowie operative Umgehungsanastomosen am Ort des Passagehindernisses.

Gleichfalls auf rein mechanischen Vorstellungen beruhten die

Versuche bzw. die Adhaesionsprophylaxe, durch mechanische Trennung der Serosaflächen mit festen Substanzen oder durch Einbringung von Luft und sogenannten Gleitmitteln in die Peritonealhöhle die Entstehung postoperativer abdomineller Verwachsungen zu verhüten oder zu vermeiden, (Schrifttum bei Kern, 43; Kuhbier, 44). Im Jahre 1889 berichtete Stern (85) über die Verhinderung postoperativer Verwachsungen des Peritoneums; Organ- oder Netzstümpfe wurden mit einer Kappe aus Hammeltalg oder mit einer Kollodiummembran bedeckt (im Tierversuch). Silberfolie, Goldschlägerhäutchen oder "Cargile-membrane", eine aus dem Peritoneum von Rindern hergestellte trockene Membran, wurde ebenfalls für die Bedeckung der Peritonealdefekte genannt (Clairmont u. Meyer, 16). 1920 wandte Kaestler (39) als erster das Pneumoperitoneum zur Behandlung von Bauchfelladhaesionen an unter der Vorstellung, daß auch Luft die Serosaflächen getrennt zu halten vermöge. (Schrifttum bei Kern, 49; Kuhbier, 44; Stengel, 84; Bessesen, 11; Feldmann, 27; Mayer, 53).

Unter dem sogenannten "Gleitmittel" wurden sowohl Substanzen als auch die Glaskörpermasse von Kalbsaugen sowie Öle und Fette verschiedenster Art im Tierexperiment verwendet (Morosow P., 73; Flesch-Thebesius, 28; u. a.). Nach heutiger Kenntnis ist die Anwendung nichtarteigener Substanzen abzulehnen. Gewisse Erfolge wurden lediglich mit homoio- oder autoplastisch gewonnenem Menschenfett erzielt, das meist in Form des sogenannten "Humanol" angewendet wurde. Ebenfalls wurde "Intraperitoneale Ergußbildung" als symptomatische operative Maßnahme bei Tierexperimenten angewendet (Schrifttum bei Kern und Kuhbier, 44). Um intraperitoneale Ergußbildung für die Adhaesionsprophylaxe hervorzurufen, wurden Peritonealflüssigkeit, hypertonische Zuckerlösung und physiologische NaCl-Lösung (subkutan injiziert) verwendet (Schrifttum bei Müller, 59; 1886; bei Vogel, 93; Gruca, 32; Niedner, 65; Buch-Binder, 13; Totten, 90).

Weitere Versuche zur Adhaesionsprophylaxe beruhen auf der Inhibierung des biologischen Verklebungsvorganges. Unter der Vorstellung, daß das fibrinogenhaltige Exsudat der lädierten Serosa an der Koagulation zum Fibrin gehindert werden sollte, wurden schon früh Antikoagulationen verwendet (Na-Zitrat, Heparin, Hinidin, Dicumarol u. a.). Vogel (93), Gruca (32) u. a. zeigten bei Tierversuchen mit Na-Citricum, daß es die Entionisation des Calciums bewirkt und die Thrombokinasebildung verhindert, die ein wichtiger Faktor des Gerinnungsvorgangs ist. Auch die Anwendung von fibrinolytischen und proteolytischen Fermenten (Pepsin, Pregl-Lösung, Plasmin und Fibrinolysin) zeigte wenig Erfolg, weil ein resorptionsförderndes Ferment gleichzeitig wie eine Hyaluronidase wirkt. Das proteolytische Ferment der zerfallenden Leukocyten bringt die zerfallenden Fibrinmassen und die nekrotischen Gewebsteile zur Einschmelzung. In gleicher Weise sollten auch die peritonealen Verwachsungen durch das Exsudat "verdaut" werden (Payr, 69; Naumann, 64). Aufgrund dieser Vorstellung führte Naumann (64) im Tierexperiment die sogenannte "biologische Behandlung" der Adhaesionen durch. Auf nahezu gleichen Auffassungen beruhten zahlreiche Versuche mit hochmolekularen Substanzen wie Kollidon (Periston-N®) oder Dextran. Die Wirkung des Kollidon beruht erstens auf seiner Wirkung als Schmiermittel und zweitens auf seiner Eigenschaft, einen intraperitonealen Reizerguß zu erzeugen (Schulze, 81). Wesse (99) wies darauf hin, daß die Schutzwirkung des Kollidon auf einer erheblichen Solatmantelbildung beruhe, die mit deutlicher Membranabdichtung und starker Wasserbindung einhergeht und damit einen vorübergehenden intraperitonealen Erguß hervorrufen könne. Das hochviskose Kollidon (Periston-N) wurde 1948 von Straube (86) erstmals zur Verhütung postoperativer Adhaesionen bei Nervennähten angewendet und im Tierexperiment von Schulze (81) aufgenommen sowie auch klinisch an einer großen Serie von Patienten erfolgreich verwendet (Mussgung, 60; Schulze, 81; Bergmann, 9); obwohl bei Tierversuchen die Erzeugung eines künst-

lichen Ascitis zur Adhaesionsprophylaxe sehr schwierig ist, sind trotzdem mit dieser Methode bei Menschen günstige Ergebnisse erzielt worden. Zahlreiche verschiedenartige Substanzen wie Hyaluronidase, ein resorptionsförderndes Ferment, mit dem Thomas und Mitarbeiter (89) gute Erfolge erzielten, vor allem Chandy (15) und Myburgh (61); Glucurosäure (Kanrda), Vitamin-E-Präparate /Tocopherol (Battagliolo, 6)7, Antihistamica, eine fibrinoblastenbildungshemmende Substanz und Histaclyl (Jacqmain, 38; Schumacher, 82) wurden mit geringem Erfolg erprobt. Allerdings könne sowohl nach intraperitonealen Gaben von gerinnungshemmenden Mitteln als auch nach diesen prophylaktischen Methoden eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen und dabei die zur Heilung notwendige Verklebung von Serosaflächen und Nahtstellen zum Beispiel in der Abdominal-Chirurgie (nach Darmanastomosen) ausbleiben, wodurch eine neue postoperative Gefährdung gegeben wäre (Lüdeke, 51; Kern und Kuhbier, 44).

Bei diesem Stadium der Entwicklung der Prophylaxe postoperativer abdomineller Verwachsungen sind die Ergebnisse von Tierversuchen von Kern und Kuhbier (44) von Bedeutung. 1964 berichtet Kern (43) erstmals über die antiadhaesive Wirkung des Trasylol®. Es ist ihm bei der Maus gelungen, die durch intraperitoneale Talkumgaben verursachten Adhaesionen durch intraperitoneal verabreichtes Trasylol® vollkommen oder teilweise zu verhindern. Trasylol ist ein Proteinaseninhibitor, der als Kallikrein®-Inaktivator erstmals von Frey (28) und Kraut (47) dargestellt wurde. Neben seiner Trypsin- und Kallikrein-Hemmwirkung vermag Trasylol in einer ganzen Reihe weiterer Vorgänge hemmend zu wirken; zum Beispiel besitzt es eine Plasmin-(Fibrinolysin)Hemmwirkung und greift damit in den Wirkungsmechanismus der Fibrinentstehung und Blutgerinnung ein (Schrifttum bei Kern, 43; Kuhbier, 44; Schultz, 79). Durch Trasylol treten kaum Nebenwirkungen bei der Adhaesionsprophylaxe auf, wie von Kern und Kuhbier (44) bestätigt worden

ist. Im Jahre 1961 stellten Steichele und Herschlein (83) fest, daß Trasylol einerseits die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin hemmt, und andererseits die Reaktion zwischen Plasmin und Fibrin bzw. Fibrinogen gehemmt wird. Drei Jahre später (1964) konnten die beiden Autoren zeigen, daß Trasylol neben seiner antifibrinolytischen Aktivität auch eine antithromboplastische Wirkung besitzt. So kann Trasylol in hoher Konzentration eine Aktivierung der Fibrinbildung verhindern. (Abb. 1, S. 9), (Schrifttum bei Steichele u. Herschlein, 83).

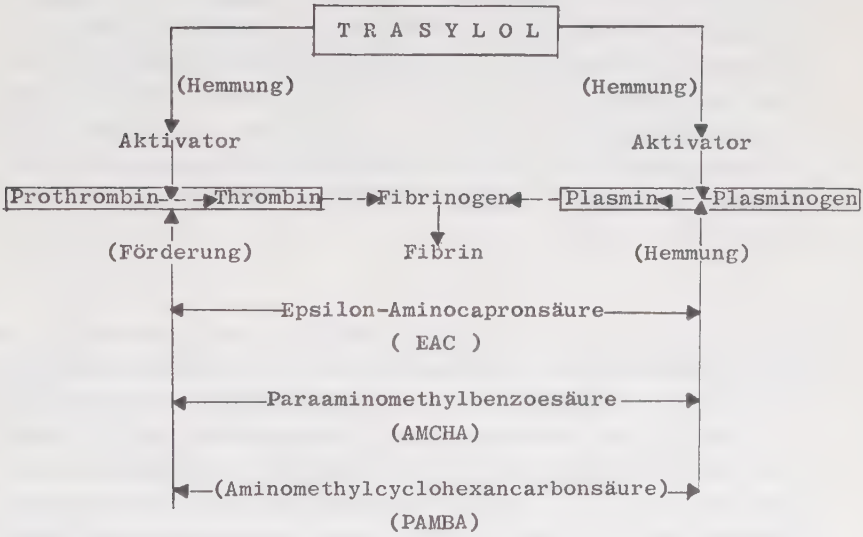


Abb. 1: Wirkung von Trasylol®, EAC und AMCHA auf die Fibrinbildung (Blutgerinnung) und Fibrinolyse nach Steichele und Herschlein (83).

Eine ähnliche Wirkung besitzt Epsilon-Aminocapronsäure, wobei die proteolytische Aktivität des Plasmins erst in höherer Konzentration blockiert wird; (Schrifttum bei Alkjaersig, Fletcher, Sherry, 2) und verhindert ebenfalls die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin.

AMCHA und PAMBA, die beide stärker antifibrinolytisch wirksam sind als Epsilonaminocapronsäure, hemmen die Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin. (Schrifttum bei Lohmann, Markwardt u. Landmann, 50).

Hydrocortison bzw. Cortison wurde von Cohnheim erstmals in Tierversuchen angewendet. Die Wirkung von Hydrocortison beruhe auf der Hemmung der Fibrinbildung und der Fibroblasten. Diese Hemmwirkung sei durch eine geringere Kapillardurchlässigkeit bedingt, die damit nachfolgend eine verminderte Leukotaxis hervorrufen könne. Mit Cortison-Präparaten wurde dagegen wenig Erfolg erzielt.

Bei Tierexperimenten wurde festgestellt, daß Fremdkörper, vor allem Talkum-Puder, heiße NaCl-Lösung und bakterielle Reize eine erhebliche Rolle bei der Adhaesionsbildung spielen (Kern, 43; Kuhbier, 44; Cohnheim, 17). Bei Anwendung von Hydrocortison wurden im Tierversuch keine Nahtinsuffizienz oder verzögerte Wundheilung bei postoperativen Bauchfellverwachsungen nachgewiesen. An Hand von Tierexperimenten ist nachgewiesen worden, daß Hydrocortison die Bildung von abdominellen Verwachsungen hemmt. Bestehende Adhaesionen können jedoch nicht durch intraabdominelle Injektion von Hydrocortison aufgehoben werden (Schrifttum bei Haße, W. und Speth, H., 35).

Es wurde versucht, die Tierexperimente von Kern und Kuhbier (44) auf andere Nagetiere (Kaninchen) zu übertragen und mit

Hilfe einer anderen Methode von Zachariae (100, 1954) zu bestätigen. Diese Methode hat den Vorzug, daß definierte Peritonealdefekte erzeugt werden und bietet somit Vorteile bei der Auswertung gegenüber den Methoden, die Fremdkörperreize verwenden (Talkum u. ä.).

Verschiedene Substanzen, 0,9 %-ige physiologische Kochsalzlösung®, Kallikrein®-Inaktivator (Trasylol®), Pednisolon (Hostacortin-H®) und Polyvinylpyrrollidon = Kollidon (Periston-N®) wurden vergleichend experimentell geprüft, die teils nach dem Schrifttum, teils aufgrund ihrer Eigenschaft geeignet erschienen, postoperative Adhaesionen zu verhindern.

M E T H O D I K

Im Jahre 1954 gelang es Zachariae (100) bei Kaninchen, durch kleine Serosadefekte an den Darmschlingen (kleine Stücke, 1 x 1 cm der Serosae bzw. der peritonealen Deckung an bestimmten Stellen des Darmtrakts wurden entfernt) und intraperitoneale bzw. intraabdominelle Gaben von 6 ml "physiologischer Kochsalzlösung", starke abdominelle Verwachsungen zu verursachen, und bei einer anderen Versuchsreihe durch ebenfalls intraperitoneal verabreichtes 17-Hydroxycorticosteron-21-acetat/150 mg$^{(2x)}$ in 6 ml physiologischer Kochsalzlösung, die durch Serosadefekte verursachten Adhaesionen bedeutend zu vermindern (Zachariae, 100: 1956).

Es wurden junge männliche und weibliche Kaninchen einer Mischrasse für die Versuche verwendet.

Etwa 20 Stunden vor der Laparotomie erhielten die Versuchstiere nur Flüssigkeit mit Traubenzucker, aber kein festes Futter als Prä-Operationsvorbereitungsmaßnahme.

In den ersten Versuchen wurden in insgesamt vier Versuchsreihen jeweils vier Versuchsgruppen gebildet.

1. NaCl-Lösung-Gruppe: (Kontroll-Gruppe)
   Die Tiere dieser 1. Gruppe erhielten 50 ml 0,9 %-ige physiologische Kochsalzlösung® intraabdominal und wurden als Kontrolltiere eingesetzt.

2. Kollidon-Gruppe: (Periston-N®-Gruppe)
   Die Versuchstiere dieser 2. Gruppe wurden mit 50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N) intraperitoneal behandelt.

3. Kallikrein®-Inaktivator-Gruppe: (Trasylol®-Gruppe)
   Den Tieren dieser 3. Gruppe wurden 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung® gelöst intraabdominal verabreicht.

4. Prednisolon-Gruppe: (Hostacortin-H®-Gruppe)
   Die Versuchstiere dieser 4. Gruppe wurden mit 50 mg Prednisolon (Hostacortin-H) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gelöst intraperitoneal instilliert.

(Die einzelnen Angaben sind Tabelle 1, S. 13 zu entnehmen)

Tabelle 1: Verwendete Substanzen und Dosis zur intraabdominalen Behandlung nach Durchführung der Serosadefekte bei den ersten vier Versuchsreihen

Versuchsreihen	verwendete Substanzen und DOSIS je nach Gruppe								Körpergewicht vor der Laparotomie in Kilogramm
	Gruppe (1)		Gruppe (2)		Gruppe (3)		Gruppe (4)		
	50 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung i.p.		50 ml Polyvinylpyrrollidon i.p.		50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung i.p.		50 mg Prednisolon in 50 ml NaCl-Lösung gelöst (0,9 %-ig) i.p.		
	Zahl u. Geschlecht der eingesetzten Versuchstiere								
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	
Vorversuchsreihe	4	2	-	-	-	-	-	-	4,65 bis 5,35
Versuchsreihe (I)	2	2	2	1	2	1	1	2	2,15 bis 2,41
Versuchsreihe (II)	3	1	2	2	2	2	1	3	2,35 bis 2,80
Versuchsreihe (III)	2	1	1	2	2	1	1	2	2,35 bis 2,76
Versuchsreihe (IV)	1	3	3	-	2	1	2	2	3,32 bis 3,85
Summe	21		13		13		14		

i.p. = intraperitoneale Instillation

♀ = weiblich

♂ = männlich

Experimentelles Vorgehen:

Zunächst wurden die Ohren der Versuchstiere mit Toluol® getupft, um die Injektionsstellen zu desinfizieren und gleichzeitig die Ohrenvenen deutlich sichtbar zu machen.

Unmittelbar danach wurden die Versuchstiere je nach ihrem Körpergewicht mit 1,5 bis 2 ml 5 %-igem Trapanal® intravenös und mit frischem Äther narkotisiert; anschließend wurden die Tiere mit Ohrenmarken je nach der Gruppe markiert.

In Rückenlage wurden die Versuchstiere aufgespannt bzw. festgebunden; die sauber rasierten und mit Lugol®-Lösung desinfizierten vorgesehenen Laparotomie-Stellen wurden mit sterilen Operationstüchern (mit Fenstern) abgedeckt und in einer Länge von etwa 3,5 bis 4 cm median steril laparotomiert. Durch die kleine Öffnung wurden quadratförmige (1 x 1 cm) und kreisförmige (Ø = 1 cm) Serosadefekte an dem freigelegten Coecum und Colon sowie in den beiden Fossae iliacae angelegt. (Kleine Stücke der Serosa von 1 x 1 cm Größe wurden an dem Coecum, an dem Colon etwa 20 cm von dem Ileo-coecal-Übergang auf der Taenia coli und von den parietalen Schichten des Peritoneums in den beiden Fossae iliacae mit sterilen feingespitzten Pinzetten und Scheren entfernt.) Kleine Blutungen, die durch Schädigungen kleiner Peritoneal- oder Darmkapillaren, welche sich im Peritoneum befinden, entstanden, wurden mit sterilen Stryphnon-Tupfern gestillt. Die Serosadefekte wurden sehr sorgfältig durchgeführt, so daß keine Perforationen bzw. keinerlei Darmmuskulaturverletzungen an den betreffenden Darmschlingen entstanden. Unmittelbar vor Verschluß der Bauchdecken erhielten die Versuchstiere je nach Versuchsgruppe vier verschiedene Substanzen "flüssigkeitsmäßig" in gleichen Mengen intraabdominal instilliert. Die Nahtstellen wurden desinfiziert und schließ-

lich mit Mastic® steril bedeckt, um sekundäre Wundinfektionen auszuschließen. Die Bauchdecken wurden in drei Schichten (das Peritoneum, die Fasciae und die Haut) mit Catgut-Nähten verschlossen.

Nach dem Erwachen aus der Narkose zeigte das Verhalten der laparotomierten Versuchstiere keine bemerkenswerten Besonderheiten. Die Kaninchen wurden nach der Operation nach einem bestimmten Schema gefüttert und für eine Zeitdauer von acht Wochen beobachtet.

Am ersten Tag nach der Laparotomie bekamen die Versuchstiere nichts zu fressen.
Am zweiten postoperativen Tag durften sie nur Wasser mit Traubenzucker trinken und gelegentlich Heu fressen;
vom dritten Tag bis zum Ende des zehnten Tages nach der Laparotomie bekamen sie täglich Heu und Altromin® (ein wasserhaltiges Mischfutter für Kaninchen).
Erst vom 11. postoperativen Tag an durften die Versuchstiere wieder normal fressen, sie bekamen täglich Altromin-K®, Futterrüben und gelegentlich auch Heu bis zum Ende der achten Woche nach der Laparotomie.

Während der Beobachtungszeit hielten sich die Versuchstiere in sauberen Einzelkäfigen in einem klimatisierten Tierhaus bei Temperaturen um 20° C auf.

Am Ende der achten Woche nach den Operationen wurden die Versuchstiere mit 2 bis 3 ml 5-%-iger Trapanal®-Lösung anaesthesiert und mit Äther getötet, das Abdomen durch eine linke pararectale Inzision geöffnet und die Natur sowie die Ausdehnung der entstandenen abdominellen Verwachsungen geprüft und beurteilt. Es wurden photographische Teilauf-

nahmen von den vorhandenen Adhaesionen zwischen den Darmschlingen und der vorderen Bauchdeckenwand gemacht.

Bei allen Versuchsreihen wurden keinerlei Antibiotika gegeben.

E R G E B N I S S E

Alle Kontrolltiere der ersten vier Versuchsreihen, die mit 50 ml 0,9 %-iger physiologischer Kochsalz-Lösung vor Verschluß der Bauchdecken intraperitoneal instilliert wurden, ließen deutlich breite und dicke, teils flächenförmige, teils strangförmige Adhaesionen in den Bereichen der Serosadefekte erkennen. Je nach Lage der Serosadefekte waren die Darmschlingen breit miteinander verwachsen. Zwischen dem Coecum und dem Colon und dem Netz sowie der vorderen Bauchwand, insbesondere der Nahtstellen, spannten sich bindegewebige Adhaesionsstränge. Ebenfalls zwischen den Stellen der Serosadefekte in den beiden Fossae iliacae und den Darmschlingen waren geringe strangförmige Verwachsungen zu erkennen. (Abb. 2, S. 17).

Drei Kontrolltiere sind am zweiten Tag nach der Laparotomie an einer Peritonitis gestorben. Bei der Sektion wurde festgestellt, daß sehr schwache Verwachsungen zwischen den Darmschlingen und der vorderen Bauchwand bereits eingetreten waren.

Alle Versuchstiere der ersten vier Versuchsreihen in der Versuchsgruppe 2 zeigten ein wesentlich anderes Bild.

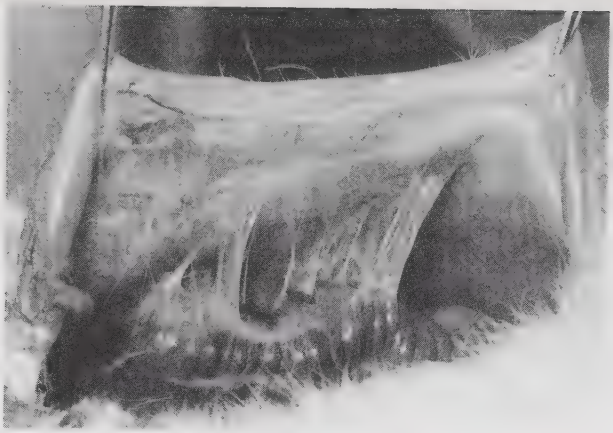


Abb. 2: Teilaufnahme der Darmschlingen von Kaninchen, 8 Wochen nach Durchführung der Serosadefekte und i.p. Instillation von 0,9 %-iger NaCl-Lösung ®.

i.p. = intraperitoneal

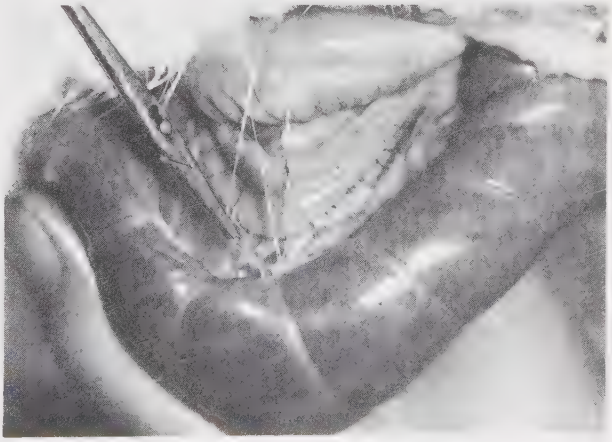


Abb. 3:
Kaninchen, 8 Wochen nach Serosadefekten und einer einmaligen i.p. Behandlung mit 50 ml Polyvinylpyrrollidon.
(Periston-N ®)

Die Verwachsungen zwischen den Darmschlingen und der vorderen Bauchwand waren sehr gering, und zwar nur schmale, zarte und mit dem Finger sehr leicht abstreifbare Adhaesionsstränge bzw. haardünne Briden. Dagegen waren keine Verwachsungen zwischen den Stellen der Serosadefekte an den beiden Fossae iliacae und den Darmschlingen aufgetreten. Im Gegensatz zu den NaCl-Lösung-Kontrolltieren waren acht Tiere der Periston-N-Gruppe völlig frei von irgendwelchen Adhaesionen, während drei Tiere jeweils eine Bride aufwiesen. (Abb. 3, S. 17).

Auch die Versuchstiere, die mit 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator (Trasylol) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung ebenfalls intraperitoneal einmal behandelt wurden, zeigten nur sehr selten, und zwar in erheblich geringerem Ausmaß, Verwachsungen bzw. einzelne haardünne Briden zwischen den vorderen Bauchdecken, insbesondere den Nahtstellen und den Darmschlingen, ein ähnliches Bild wie bei den Periston-N-Tieren. Bei fünf Trasylol-Tieren traten keinerlei Adhaesionen auf. (Abb. 4, S. 21).

Dagegen waren deutliche Verwachsungen bei den Versuchstieren zu erkennen, die in gleicher Weise 50 mg Hostacortin® - H in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung unmittelbar nach den Serosadefekten intraperitoneal erhalten hatten. Diese ähnelten im Ausmaß und in der Intensität den bei den Kontrolltieren aufgetretenen Adhaesionen, waren aber im Vergleich nur halb so stark. Dieser Befund traf nur für zwei Tiere zu; bei den übrigen Prednisolon-Versuchstieren waren sehr geringe Verwachsungen zwischen dem Coecum, dem Colon und der vorderen Bauchwand bzw. an den Nahtstellen nachzuweisen. Und zwar wiesen vier Versuchstiere einseitige oder paarige Adhaesionsstränge auf. Allerdings waren die beiden Fosse iliacae bei allen Tieren der ersten vier Versuchsgruppen bis auf die NaCl-Lösung-Kontrolltiere völlig frei von Adhaesionen. Zwei Tiere dieser

Tabelle 2: Einzelergebnisse der Versuchsreihen I - IV

Körpergewicht der Tiere vor der Sektion (kg)	Intraperitoneale Behandlung u. Dosis	Beobachtungszeit in Wochen	Zahl der Versuchstiere			Ausmaß der Verwachsungen nach der Obduktion
			Geschlecht ♀	Geschlecht ♂	Summe	
4,35 bis 6,15	50 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung, eingesetzt als Kontroll-Tiere	ACHT WOCHEN	12	7	(19)	++++
			1	2	(3)	zwei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben
5,21 bis 6,65	50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N)		4	4	(8)	Ø (keine)
			3	-	(3)	1 Bride
			1	1	(2)	2 Briden
4,85 bis 6,54	50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator (Trasylol) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gelöst	ZEHN WOCHEN	4	1	(5)	Ø (keine)
			2	1	(3)	1 Bride
			1	-	(1)	2 Briden
			1	2	(3)	3 Briden
			-	1	(1)	(+)
4,95 bis 6,35	50 mg Prednisolon (Hostacortin-H) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gelöst		2	2	(4)	+
			1	6	(7)	++
			1	1	(2)	+++
			1	-	(1)	drei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben

++++ = sehr starke (breite und dicke) Verwachsungen
+++ = starke Verwachsungen
++ = deutliche Adhaesionen
+ = sehr schwache Adhaesionen
(+) = vereinzelte Briden
Ø = keine Verwachsungen aufgetreten
♀ = weiblich
♂ = männlich
Bride = haardünne Adhaesionsstränge von ca. 1 cm Länge (einzeln auftretend)

Versuchsgruppe sind am dritten Tag nach der Laparotomie vermutlich an einer sekundären Wundinfektion bzw. Peritonitis gestorben. (Abb. 5, S. 21).

Die Einzelwerte der Ergebnisse der ersten vier Versuchsreihen sind der Tabelle 2, S. 19, zu entnehmen.

5. Versuchsreihe

In der fünften Versuchsreihe wurden 16 Versuchstiere eingesetzt, auf die gleiche Weise laparotomiert und die Serosadefekte an den oben genannten Stellen (s. S. 14) durchgeführt. Die Tiere wurden in drei Versuchsgruppen geteilt, und unmittelbar vor Verschluß der Bauchdecken erhielten die Versuchstiere je nach Versuchsgruppe die vier Substanzen in verschiedenen Mischungen "flüssigkeitsmäßig" etwa in gleichen Mengen intraperitoneal instilliert.

Gruppe 1: Zwei Tieren wurden 50 ml 0,9 %-ige physiologische Kochsalzlösung intraabdominal verabreicht; sie wurden als Kontrolltiere eingesetzt.

Gruppe 2: Sechs Tiere wurden mit einer Mischung von 50 000 KIE Kallikrein®-Inaktivator (Trasylol®) und 50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N®) intraperitoneal einmal behandelt.

Gruppe 3 (a): Fünf Tiere erhielten intraabdominal 50 mg Prednisolon (Hostacortin-H®) in 50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N) gelöst.

Gruppe 3 (b): Den übrigen drei Tieren wurden ebenfalls intra-

Abb. 4:

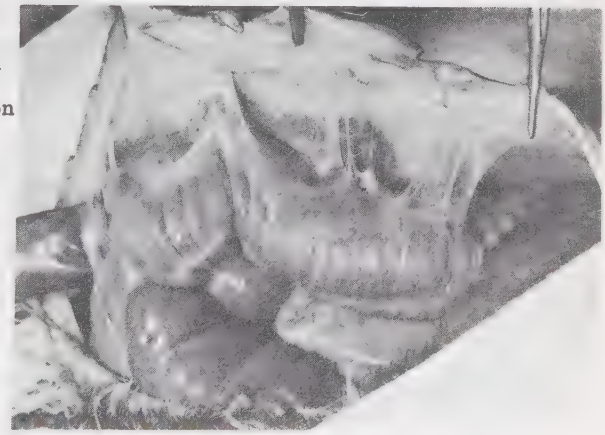
Teilaufnahme der Darmschlingen von Kaninchen, 8 Wochen nach Durchführung der Serosadefekte und i.p. (ein Mal) Verabreichung von 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator (Trasylol) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung.

Bild zeigt Bridenstränge

i.p. = intraperitoneal

Abb. 5:

Kaninchen, 8 Wochen nach Serosadefekten und einer einmaligen i.p. Instillation von 50 mg Prednisolon (Hostacortin-H) in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung



peritoneal 50 mg Prednisolon (Hostacortin-H®) in 50 ml 0,9 %-iger physiologischer Kochsalzlösung gelöst verabreicht.

Die Versuchstiere in der Gruppe 3 (a) und (b) wurden zusätzlich an den darauffolgenden sechs Tagen täglich mit 10 mg Prednisolon (Hostacortin-H) in 2 ml 0,9 %-iger physiologischer Kochsalzlösung gelöst intravenös (Ohrenvenen) weiterbehandelt.

Nach einer Beobachtungszeit von acht Wochen wurden die Versuchstiere durch eine linke pararectale Inzision obduziert.

E R G E B N I S S E

Während der Beobachtungsperiode von acht Wochen zeigten die laparotomierten Versuchstiere bis auf ein Kontrolltier und drei Tiere der Gruppe 3 keine auffallenden Besonderheiten, bzw. keine Zeichen von Peritonitis oder sekundärer Wundinfektion. Bis zur Obduktion hatten sie sogar bedeutend an Körpergewicht zugenommen.

Gruppe 1: Ein Kontrolltier läßt deutlich breite und dicke bzw. flächenhafte und strangförmige Verwachsungen in den Bereichen der Serosadefekte erkennen. Das zweite Kontrolltier ist zwei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben.

Gruppe 2: Alle sechs Versuchstiere dieser Gruppe zeigten keine Spuren postoperativer peritonealer Adhaesionen; auch keine isolierten Briden waren weder

zwischen den Darmschlingen noch zwischen der vorderen Bauchwand und den Darmschlingen sowie an den Stellen der Serosadefekte zu erkennen. (Abb. 6, S. 25).

Gruppe 3: Fast keine postoperativen abdominellen Verwachsungen wurden bei vier Versuchstieren der Gruppe 3 (a) beobachtet. Das fünfte Tier dieser Gruppe ist zwei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben.

Ein Tier der Gruppe 3 (b) wies ein ähnliches Ergebnis auf. Nur bei einem Versuchstier wurden teils strangförmige abdominelle Adhaesionen, teils nur einzelne, sehr feine bzw. haardünne Briden zwischen den Darmschlingen und der vorderen Bauchwand, aber keine zwischen den Darmschlingen selbst, beobachtet. Allerdings wurde bei diesem Versuchstier eine sekundäre Wundinfektion festgestellt. Deshalb ließe sich das Vorkommen von strangförmigen Bauchfelladhaesionen oder Briden auf eine abgelaufene Peritonitis zurückführen. Auch in dieser Gruppe ist ein Tier zwei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben.

Es muß hervorgehoben werden, daß es sich bei 10 mg Prednisolon (Hostacortin-H) intravenös täglich verabreicht um eine enorm hohe Dosierung handelt, bei der mit einer kompensatorischen Atrophie der Nebennierenrinden zu rechnen ist.

Die Einzelwerte der Ergebnisse der 5. Versuchsreihe sind der Tabelle 3, S. 24, zu entnehmen.

Tabelle 3: Einzelergebnisse der 5. Versuchsreihe

Körpergewicht der Tiere vor Laparotomie (kg)	Intraperitoneale Behandlung u. Dosis	Beobachtungszeit in Wochen	Körpergewicht vor Sektion (kg)	Zahl der Tiere			Ausmaß der Adhaesionen
				Geschlecht ♀	Geschlecht ♂	Summe	
2,78 bis 2,64	50 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung	ACHT WOCHEN	5,84	1 -	- 1	(1) (1)	++++ ✠
2,32 bis 2,71	kombinierte Behandlung von 50 000 KIE Kallikreininactivator mit 50 ml Polyvinylpyrrollidon	ACHT WOCHEN	5,21 bis 5,71	4	2	(6)	Ø
2,31 bis 2,85	Mischung von 50 mg Prednisolon mit 50 ml Polyvinylpyrrollidon	ACHT WOCHEN	5,23 bis 5,67	2 - -	1 1 1	(3) (1) (1)	Ø (+) ✠
2,42 bis 2,68	50 mg Prednisolon in 50 ml NaCl-Lösung (0,9 %-ig) gelöst	ACHT WOCHEN	5,34 bis 5,61	1 - 1	- 1 -	(1) (1) (1)	Ø + ✠

++++ = sehr starke (breite und dicke) Verwachsungen

\+ = sehr schwache (strangförmige) Adhaesionen

(+) = vereinzelte Briden = haardünne Adhaesionsstränge

Ø = keine Verwachsungen aufgetreten

✠ = zwei Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben

♀ = weiblich

♂ = männlich

Abb. 6:

Teilaufnahme der Darmschlingen von Kaninchen, 8 Wochen nach Durchführung der Serosadefekte und einer einmaligen i.p. kombinierten Behandlung mit 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator und 50 ml Polyvinylpyrrollidon (bzw. Trasylol und Periston-N)

Keine Adhaesionen erkennbar.

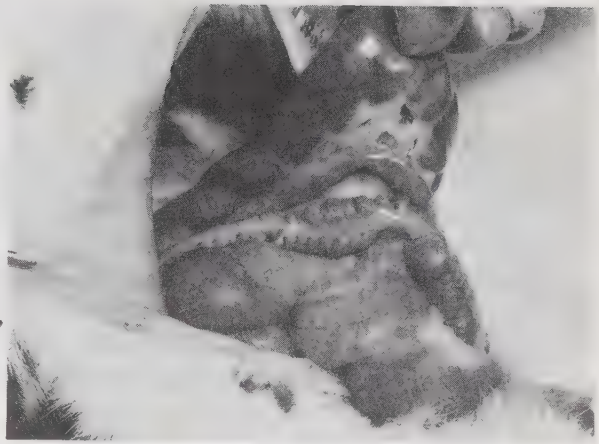
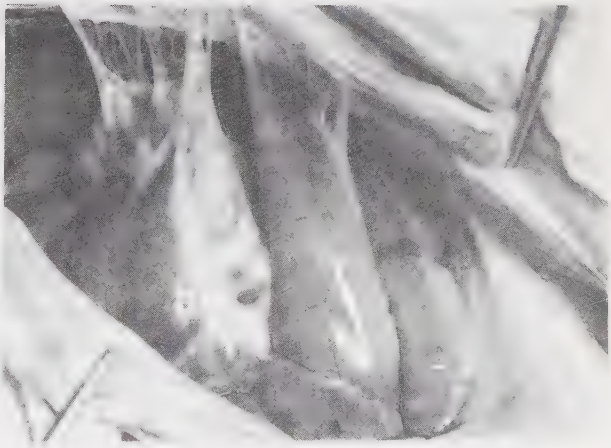


Abb. 7:

Kaninchen, 8 Wochen nach Serosadefekten und i.p. Verabreichung von 50 mg Prednisolon in 0,9 %-iger NaCl-Lösung und einer 6-tägigen Nachbehandlung mit 10 mg Prednisolon intravenös (bzw. Hostacortin-H)



D I S K U S S I O N

Aufgrund von Befunden, die sich aus den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zur Prophylaxe peritonealer Adhaesionen ergeben, wurde bestätigt, daß eine Schädigung der Serosaflächen Bauchfellverwachsungen hervorruft. Bei seinen Untersuchungen hat auch Payr beobachtet, daß fast immer eine Schädigung der Serosa der Ausbildung von abdominellen Adhaesionen vorangeht. Bei deren Entstehung ist es völlig unwesentlich, auf welche Weise die Serosaschädigung entstand.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, daß durch kleine Serosadefekte (1 x 1 cm) bei jungen Kaninchen dicke, feste und ausgedehnte Verwachsungen hervorgerufen werden. Durch eine unmittelbar nach den Serosadefekten bzw. vor Verschluß der Bauchdecken erfolgte intraperitoneale Verabreichung von Polyvinylpyrrollidon oder Kallikrein-Inaktivator wurden diese Adhaesionen vollständig oder teilweise verhindert. Auch durch intraperitoneale Instillation mit Prednisolon wurden die Verwachsungen reduziert.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich durch intraperitoneale Gaben von Periston-N®, Trasylol® oder durch eine kombinierte Behandlung mit Polyvinylpyrrollidon und Kallikrein-Inaktivator eine gute und wahrscheinlich maximale Prophylaxe postoperativer Bauchfellverwachsungen durchführen ließ.
(Tabelle 4, S. 27)

Eine einmalige intraperitoneale Verabreichung einer Kombina-

Tabelle 4: Zusammenfassung der gesamten Untersuchungsergebnisse

Verwendete Substanzen zur intraperitonealen Behandlung und DOSIS	Beobachtungszeit in Wochen	Zahl der Tiere Geschlecht ♀	♂	Summe	Ausmaß der Verwachsungen
50 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung (Kontrolltiere)	ACHT bis ZEHN WOCHEN	8	7	(15)	++++
		1	2	(3)	✠
50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N)		5	3	(8)	Ø (keine)
		2	1	(3)	1 Bride
		1	1	(2)	2 Briden
50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator in 50 ml NaCl-Lösung gelöst (Trasylol)		3	2	(5)	Ø (keine)
		1	1	(2)	(+)
		2	-	(2)	1 Bride
		1	1	(2)	2 Briden
		1	1	(2)	3 Briden
50 mg Prednisolon in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gelöst (Hostacortin-H)		-	1	(1)	+++
		2	4	(6)	++
		2	3	(5)	+
		1	1	(2)	✠
Eine kombinierte Behandlung mit 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator in 50 ml Polyvinylpyrrollidon gelöst		4	2	(6)	Ø (keine)
110 mg Prednisolon in 62 ml Periston-N bzw. in 62 ml NaCl-Lösung (0,9 %-ig)		4	1	(5)	Ø (keine)
		-	1	(1)	3 Briden
		-	1	(1)	✠

✠ = 2 Tage nach der Laparotomie an Peritonitis gestorben
++++ = sehr starke (breite und dicke) Verwachsungen
+++ = starke Verwachsungen
++ = deutliche Adhaesionen
+ = sehr schwache Adhaesionen
(+) = vereinzelte Briden
Bride = haardünne, strangförmige, einzelne u. ca. 1 cm lange Adhaesionen
Ø = keine Verwachsungen aufgetreten

♀ = weiblich
♂ = männlich

tion von 50 ml Periston-N und 50 000 KIE Trasylol kann die durch Serosadefekte verursachten postoperativen abdominellen Verwachsungen vollkommen verhindern. Diese prophylaktische Wirkung beider Substanzen ist auf ihre vielseitigen Hemmwirkungen zurückzuführen, die bereits von zahlreichen Autoren untersucht und beschrieben wurden. Eine intraperitoneale Instillation von 50 mg Hostacortin-H in 50 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung mit einer Nachbehandlung von 10 mg Prednisolon in 2 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung intravenös an sechs darauffolgenden Tagen (eine gesamte Dosis von 110 mg Hostacortin-H in 62 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gelöst) kann ebenfalls Bauchfellverwachsungen verhindern.

Histologische tierexperimentelle Untersuchungen von zahlreichen Autoren zeigten, daß die Wirkung von Trasylol bei der Hemmung der Entstehung postoperativer peritonealer Verwachsungen vorwiegend auf einer Reduktion der durch den Serosadefekt hervorgerufenen lokalen phlegmonösen Entzündung beruht. Ferner reduziert das Trasylol als Proteinasenhemmer die Gewebszerstörung und damit die Entstehung von Stoffen, welche die Entzündung fördern.

Der Entstehungsmechanismus peritonealer Adhaesionen:

Die Vorstellung, daß die Bauchfellverwachsungen die Folgen einer Serosazerstörung sind, wurde schon von vielen Autoren nach zahlreichen morphologischen und histologischen Untersuchungen bei Tierexperimenten beschrieben. Nach Kern und Kuhbier (44) läuft die Gewebsreaktion wie folgt ab:

Im Anschluß an den Serosadefekt wird zunächst eine Exsudation von fibrinogenhaltigem Plasma hervorgerufen, welches sich unter Einfluß verschiedener Gerinnungsfaktoren in Fibrin umwandelt und eine fibrinöse, umschriebene Peritonitis hervorruft. Dieser fibrinbedeckte Serosadefekt verursacht nun eine Verklebung, entweder mit benachbarten Darmschlingen, oder in besonders vielen Fällen mit dem großen Netz, welches in über 80 % aller Fälle an den Verwachsungsvorgängen beteiligt ist. Ehrler (24), Ehser und Scholl (25) beobachteten, daß die in nur geringer Menge notwendige Peritonealflüssigkeit des Peritoneums eine sehr begrenzte fibrinolytische Aktivität besitzt. Wenn also die Läsionen der dünnen Serosa zu ausgedehnt sind, würde diese fibrinolytische Potenz des Peritoneums nicht ausreichen, und deshalb entstehen nach der Verklebung mit der Umgebung bzw. mit anliegendem Peritoneum und mit den Darmschlingen oder mit dem großen Netz an den Verklebungsstellen lokale Entzündungen mit Auswanderung gelapptkerniger Leukocyten, die sich zu einem entzündlichen Organisationsgewebe ausweiten.

Die Zunahme der Fibroblastenaktivität führt nun zur Umwandlung kapillarenführender Granulationsgewebe in ein Narbengewebe, bei dem die Adhaesionsstränge als Restzustände der abgelaufenen Entzündung zurückbleiben.

Auch die Untersuchungen nach Trompke und Siegner (91) geben eine Erklärung für den zeitlichen Ablauf der Verwachsungsbildung. Die beiden Autoren hefteten bei Tierexperimenten zwei skarifizierte Darmschlingen aneinander und versuchten, in verschiedenen Zeitabständen nach dem Eingriff die Darmschlingen wieder voneinander zu entfernen. Drei Stunden nach der "artifiziellen Verwachsung" war diese Trennung nur teilweise möglich; die Verklebung war an manchen Stellen bereits so stark, daß die Serosa und auch die Subserosa einrissen. Ein Tag nach der Primäroperation traten bei den Lösungsversuchen Defekte in der Muskularis auf. Die am zweiten Tag

noch ungewisse Vaskularisation war bereits am sechsten Tag deutlich nachweisbar. Diese Beobachtung von Trompke und Siegner (91) wurde auch von Grundmann (33) durch histologische Untersuchungen im Tierexperiment bestätigt. Grundmann (33) beobachtete, daß bei Tierexperimenten innerhalb der ersten 24 Stunden im Bereich der Serosadefekte eine phlegmonöse Entzündung, in der Muskulatur der vorderen Bauchwand gelapptkernige leukocytäre, lymphozytäre und stellenweise auch histozytäre Infiltrationen entstanden waren. Am vierten Tag nach der Laparotomie hatte sich ein kapillarenreiches Granulationsgewebe gebildet, welches die vordere Bauchwand mit dem großen Netz unmittelbar verband bzw. verklebte.

Auch bei den mit Trasylol oder Periston-N intraperitoneal behandelten Mäusen (unmittelbar nach den Serosadefekten und vor Verschluß der vorderen Bauchwand), bei denen die phlegmonöse Entzündung wesentlich geringer war, wurde Fibrinausschwitzung histologisch nachgewiesen, obwohl die Adhaesionen ganz fehlten oder ihre Frequenz erheblich vermindert worden war (Schrifttum bei Grundmann, 33).

Grundmann und Mitarbeiter (33) haben auch vermutet, daß der einfache Serosadefekt durch die oben erwähnte fibrinolytische Aktivität des Peritoneums bzw. der Peritonealflüssigkeit und wahrscheinlich auch durch die Tätigkeit von Histozyten und Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit reizlos ausheilen kann, ohne daß Adhaesionen von dauerhaftem Charakter auftreten. Es bleibt noch die Frage offen, ob sich die Serosadeckzellen selbst in Fibroblasten bzw. in Fibrozyten umwandeln können (Vogel, 93; u. a.) oder ob sich nach der klassischen Lehre der Entzündung die Fibroblasten und Fibrozyten aus den im Gewebe vorhandenen Histozyten bilden, (Kern, 43; Kuhbier, 44; u. a.).

An Hand von histologischen Untersuchungen hielt Grundmann (33)

die letztere Alternative für wahrscheinlich: und zwar treten die Fibroblasten und auch die Angioblasten, die die Kapillaren bilden, inmitten der vormals phlegmonösen Areale auf, nicht aber am Rande, wo noch Reste des Peritoneums erhalten sind, (Schrifttum bei Grundmann, 33).

Der Unterschied zwischen den NaCl-Lösung-Versuchstieren bzw. NaCl-Lösung-Kontrollen und den mit Trasolyl oder mit Periston-N behandelten Versuchstieren beruht zum großen Teil auf einer Verminderung der phlegmonösen Entzündung, die die entscheidende Voraussetzung für die Entstehung von Verwachsungen bildet.

Viele Autoren haben durch morphologische und histologische Untersuchungen bei Tierexperimenten versucht, den genauen Wirkungsmechanismus der verschiedenen Versuchssubstanzen, d. h. von Periston-N®, Trasylol® und Hostacortin-H® im einzelnen darzulegen.

Wirkungsmechanismus der verwendeten Substanzen

1. Die Anwendung von Kallikrein®-Inaktivator (Trasylol) zur Verhütung oder Verminderung der Entstehung und Entstehungsfrequenz postoperativer abdomineller Verwachsungen führt zu folgenden Ergebnissen:

Trasylol führt in erster Linie eine Reduktion der lokalen phlegmonösen Entzündung herbei, welche bereits bei der Emigration der Leukozyten eintritt. Die leukozytäre Infiltra-

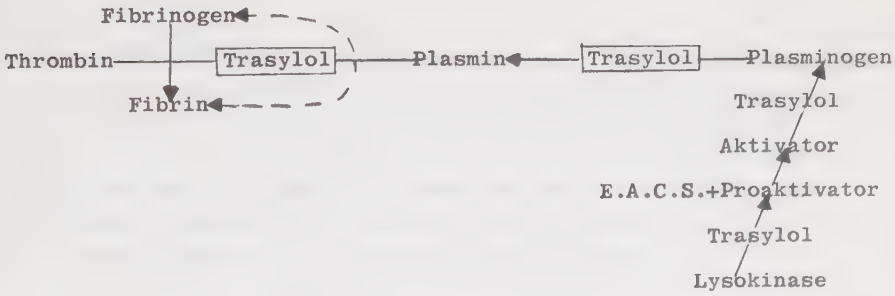
tion wird durch Abbauprodukte aus den nekrotischen Gewebsteilen verursacht bzw. tritt als Folge einer Proteolyse auf. Die Wirkung des Trasylol kann auch mit typischen antiphlogistischen Substanzen erzielt werden. Trasylol ist ein Proteinasen-Inhibitor, der als Kallikrein-Inaktivator erstmals von Frey (29) und Kraut (47) nachgewiesen worden ist. Es ist nicht nur der biologische Gegenspieler des Kallikrein, sondern es vermag in eine ganze Reihe weiterer enzymatischer, vorwiegend proteolytischer Vorgänge einzugreifen, (Schultz, 79; u. a.). Trasylol hat auch eine Trypsin- und Plasmin- bzw. Fibrinolysinhemmwirkung und greift damit in den Wirkungsmechanismus der Fibrinentstehung ein (Schrifttum bei Kern und Kuhbier, 44). Kern beobachtete, daß durch Trasylol eine Verzögerung der Gerinnungsvorgänge ausgelöst wird, die ausreichend ist, um die Entstehung intraperitonealer bzw. intraabdomineller Verwachsungen zu verhüten oder zu hemmen. Es bleibt die Frage offen, ob dabei die Hemmung der thrombotischen Eigenschaften des Plasmins durch Trasylol im Vordergrund steht, oder ob ein generalisiertes Eingreifen des die Eiweißspaltung blockierenden Trasylols anzunehmen ist (Wachsmuth, 94.95.96; u. a.).

Es wurde auch beobachtet, daß sich durch Trasylol die autokatalytisch fortschreitenden Selbstverdauungsvorgänge bei der Pankreatitis sowie bei großen Gewebstraumen oder auch bei schweren Verbrennungen proteolytisch aufhalten lassen. (Koslowski u. Mitarb., 45; Grundmann, 33). Die Untersuchungen von Grundmann (33) zeigten, daß mehr eine Reduktion der lokalen phlegmonösen Entzündung und weniger eine Beeinflussung der Fibrinbildung für die Verwachsungsminderung durch Trasylol verantwortlich ist, und daß die Trasylol-Wirkung auch z. B. bei Pankreatitis, Parotitis, Oberbauchtraumen und anderen Erkrankungen vorwiegend auf einer allgemeinen Proteinasenhemmung beruht, während die bei jeder Entzündung

oder jeder Gewebszerstörung frei werdenden leukotaktischen Substanzen durch die Verminderung des Proteinabbaus in geringerer Menge auftreten und deshalb alle Entzündungsprozesse reduziert werden (Schrifttum bei Grundmann, 33).

Die Tierversuchsergebnisse von Grundmann (33) zeigen, daß die bei den Kontrolltieren auftretenden festen strangförmigen Verwachsungen durch 50 000 KIE Trasylol pro Tag auf etwa 3 % reduziert werden können. Ein Sojabohnen-Inhibitor (Nutritional Biochemicals Corporation Cleveland/Ohio) verursacht eine Reduktion der Adhaesionsflächen auf etwa 50 % des Ausmaßes von Kontrollen. Durch Polyvinylpyrrollidon (Periston-N) konnte etwa die gleiche Verminderung erzielt werden (Grundmann, 38).

Der Antiplasmincharakter des Trasylol wurde von Deutsch und Gross erstmals beschrieben.



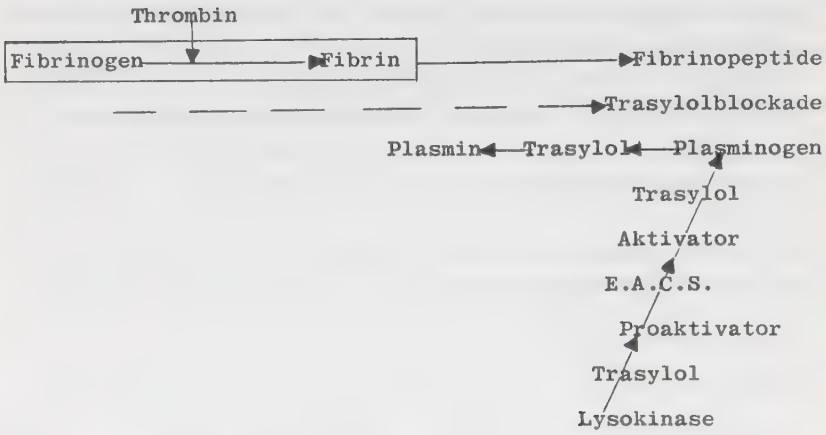
Trasylol = kompetitive Hemmung

Trasylol = Hemmung

Abb. 8

Durch Trasylol wird eine gesteigerte thromboplastische Aktivität sowie auch die Fibrinolyse gehemmt, welche im Wundgebiet bzw. an den Stellen der Serosadefekte zur Wiederauflösung von Thromben führt, (Steichele u. Herschlein).

Abb. 9



i.p. = intraperitoneal

Zu Abb. 8: i.p. verabreichtes Trasylol inhibiert die gesamte Nachgerinnungsphase und verhindert dadurch die Entstehung der Fibrinolyse (nach Deutsch u. Gross).

Zu Abb. 9: Trasylol vermag nicht nur den Plasminogen-Plasmin-Komplex zu inaktivieren, sondern blockiert darüberhinaus auch den Nachschub von Plasminogen-Plasmin. Neben der normalen Hemmwirkung des Trasylol auf Thrombin und Plasmin vermag es auch deren po-

tentielle Fähigkeit, "substrat-unspezifisch" zu wirken, zu hemmen. Deshalb vermag Trasylol die Endopeptidase Plasmin insgesamt zu inhibieren, d. h. sowohl in Richtung auf die Fibrinolyse als auch in Richtung auf die Gerinnung = Trasylol-Blockade, (nach Deutsch und Gross).

Vorster beobachtete in der klinischen Praxis, daß bei 60 Patienten nach Verabfolgung von Trasylol in der Dosierung zwischen 200 000 und 300 000 KIE intraperitoneal keine Nahtinsuffizienz oder Wundheilungsstörung auftrat.

2. Die Wirkung des Cortison oder Hydrocortison zur Prophylaxe abdomineller Verwachsungen (Hostacortin-H®)

Sowohl im Tierexperiment (Odell u. Mitarb., 67; Scheinberg und Saltzstein, 76) als auch beim Menschen wurden durch Cortison oder Hydrocortison die Intensität und das Ausmaß peritonealer Verwachsungen vermindert. Klinisch haben Hasse und Speth (35) Hydrocortison unmittelbar postoperativ lokal verabreicht und an weiteren fünf Tagen intraperitoneal injiziert. Zusätzlich wurde Prednisolon oral gegeben. Nach tierexperimentellen Untersuchungen mit Wattepreßlingen von Meier u. Mitarb. (54) wurden die entzündlichen Granulationen durch Desoxykortikosteron-Azetat (DOCA) deutlich gehemmt. Entsprechend hat Bergmann (9) bei Ratten DOCA in öliger Lösung zur abdominellen Adhaesionsprophylaxe nach einer zeitlich und flächenmäßig dosierten Quetschreizung des Coecums angewendet und eine Reduktion der Verwachsungen nachgewiesen (Schrifttum bei Grundmann, 33).

Die Hemmwirkung des Hydrocortisons (Hostacortin-H®)

Die Hemmung der Bindegewebsproliferation durch Cortisonpräparate zur Adhaesionsprophylaxe wurde von Cornamann (18) ausführlich beschrieben:

Intraabdominell verabreichte Cortisonpräparate wirken sowohl auf die Exsudation als auch auf die proliferativen Prozesse reduzierend, die Fibrinausschwitzung wird gehemmt, die Fibroblastenbildung verringert, kollagene Fasern werden in eine homogene Masse umgewandelt und die Bindegewebsgrundsubstanz wird reduziert (Scheinberg und Saltzstein, 76; bzw. Schrifttum bei Kern und Kuhbier, 43.44).

Cohnheim (17) beobachtete bei Tierversuchen, daß durch Hydrocortison die Leukozytenauswanderung und entzündliche Vorgänge, die zur Fibrinbildung und anschließend zu Verwachsungen führen, vermindert werden.

Aufgrund von histologischen Untersuchungen bei Tierexperimenten erklärte Cohnheim (17), daß die Hemmung der Fibrinbildung durch Hydrocortison durch eine geringere Kapillardurchlässigkeit bedingt sei, die damit eine verminderte Leukotaxis zur Folge hat. Cohnheim (17) beschrieb die Hemmungsvorgänge folgendermaßen:

Der vorwiegende Bestandteil des Bindegewebes ist die Grundsubstanz. Diese Grundsubstanz besteht aus Protein, das im Exsudat sowie im Fibrin enthalten ist, und auch aus Mukopolysacchariden, von denen die hochvisköse, hochmolekulare Hyaluronsäure eine wichtige Komponente bildet. Diese Hyaluronsäure wird wahrscheinlich von den Mastzellen ausgeschieden (Asboe-Hansen, 3). In diese Grundsubstanz wachsen Fibroblasten ein; dadurch entstehen kollagene Fasern und

gelegentlich sogar Nerven und Gefäße.

Asboe-Hansen (3) beobachtete, daß Cortisonpräparate die Bildung von Mastzellen verringert, somit die Bildung von Hyaluronsäure vermindert, so daß eine normale Grundsubstanz nicht gebildet werden kann. Dadurch fehlt den Zellen des Retikulum-Endothel-Systems (RES) das Medium, in das sie hineinwachsen können, um neues Gewebe zu bilden. Die Cortisonpräparate können jedoch Wundheilung gefährden sowie auch Nahtinsuffizienz und Infektionen hervorrufen (Ehrler, 24; Lüdeke, 51).

Die Ergebnisse der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, daß Hostacortin-H® die Adhaesionsbildung wesentlich hemmt. Nur einmal wurde eine sekundäre Wundinfektion beobachtet, die zur Wundheilungsstörung führte und anschließend eine tödliche Peritonitis hervorrief.

3. Die Wirkung von Polyvinylpyrrollidon = Kollidon (Periston-N®)

Bei der Verhütung peritonealer (bzw. postoperativer) Verwachsungen sowohl im Tierexperiment als auch klinisch bei Patienten hat sich Periston-N gut bewährt. Bei den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen mit Periston-N hat man die Beobachtungen einiger Autoren wie zum Beispiel von Dörr und Breuer (22) bestätigen können, daß sich bei den 0,9 %-igen NaCl-Lösung-Kontrolltieren mehrere strangförmige, zum Teil feste, zum Teil zarte, ausgedehnte und flächenhafte Verwachsungen zwischen den Darmschlingen und dem Netz bzw. der vorderen Bauchwand ergaben. Bei den mit Periston-N behandelten Versuchstieren wurden zum großen Teil glatte Oberflächen an

den Stellen der Serosadefekte, bzw. keinerlei Verwachsungen sowie keine Gefäßinjektionen oder vermehrtes Peritonealexsudat, und wenn, dann nur feine haardünne Adhaesionsstränge erkannt, die sich mit dem Finger sehr leicht abstreifen ließen.

Die Beobachtungen von Kalligiannis (40) bei morphologischen und thromboblastographischen Untersuchungen im Tierexperiment zur Prophylaxe peritonealer Adhaesionen durch Periston-N (Kollidon) zeigten, daß die intraperitoneale Instillation von Periston-N eine Verdünnung des von der verletzten Serosa produzierten Exsudats bewirkt, dessen Gerinnung bekanntlich die Grundlage der Adhaesionen bildet. Der Schmiereffekt von Periston-N (bzw. die Schutzwirkung des Kollidon, die auf einer erheblichen Solatmantelbildung beruht), der wohl durch seine Viskosität bedingt ist, ermöglicht ein reibungsloses Aneinandervorbeigleiten der angerauhten Serosaflächen der Darmschlingen.

Die Resorption von Periston-N erfolgt über Lymphgefäße. Deshalb werden durch diese Eigenschaft des Periston-N eine zusätzliche Belastung der Blutkapillaren und damit eine Hyperämisierung reduziert.

Wesse hat darüberhinaus festgestellt, daß Periston-N eine Kapillarabdichtung bewirkt, die zwangsläufig eine Einschränkung der Exsudation zur Folge hat.

Aufgrund des starken Bindungsvermögens von Periston-N ist weiterhin anzunehmen, daß Periston-N histaminartige Produkte, die bei traumatischer Eiweißspaltung entstehen, fest an sich bindet, so daß eine gefäßerweiternde Wirkung mit nachfolgender Exsudationsbildung vermindert wird. Periston-N wird außerdem langsam resorbiert, so daß sein Wirkungseffekt in der Peritonealhöhle lange Zeit ausreichend gewährleistet wird.

An Hand von thromboblastographischen Untersuchungen haben Kalligiannis und seine Mitarbeiter schließlich festgestellt, daß beim Periston-N-Zusatz intraperitoneal die Blutgerinnungszeit um das Doppelte verlängert und vor allem der Thrombus weicher und elastischer wird, was letzten Endes auch bei der Exsudatgerinnung anzunehmen ist, so daß sich nur lockere Verklebungen bilden dürften und darüberhinaus eine leichtere Resorbierbarkeit gegeben wäre.

Weiterhin beschrieb Kalligiannis (40), daß bei Kollidonkonzentrationen über 2 % eine intraperitoneale bakteriostatische Wirkung eintritt, wie die Experimente von Oderberg und Benet-Maurg gezeigt haben.

Die Wirkung von Periston-N bei der Adhaesions-Prophylaxe wurde von Kalligiannis (40) folgendermaßen geschildert:

1) Verdünnung des Exsudats
2) Abschmierwirkung
3) Schonung der Blutkapillaren
4) Abdichtung der Kapillaren
5) Bindung histaminartiger (gefäßerweiternder) Gewebsstoffe
6) Langsame Resorbierbarkeit
7) Günstige Wirkung auf die Gerinnung des Exsudats
8) Bakteriostatische Wirkung

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der oben durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, daß die durch Serosadefekte hervorgerufenen Bauchfellverwachsungen durch eine einmalige intraperitoneale Instillation von 50 ml Polyvinylpyrrollidon (Periston-N) oder 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator (Trasylol) unmittelbar vor Verschluß der Bauchdecken zum größten Teil völlig verhindert werden konnten. Dagegen erfolgte durch 50 mg Prednisolon (Hostacortin-H) nur eine teilweise Verminderung der aufgetretenen Adhaesionen. Durch eine einmalige kombinierte Behandlung mit 50 ml Polyvinylpyrrollidon und 50 000 KIE Kallikrein-Inaktivator wurde die Entstehung von Adhaesionen vollständig ausgeschlossen. Das gleiche Ergebnis wurde bei einer Verabreichung von 50 mg Prednisolon und einer sechstägigen Nachbehandlung mit 10 mg Prednisolon intravenös erzielt.

Empfehlung aufgrund der Ergebnisse

Abschließend kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse empfohlen werden, daß auch nach Laparotomien beim Menschen eine sofortige einmalige intraperitoneale kombinierte Behandlung mit Polyvinylpyrrollidon (Periston-N®) und Kallikrein®-Inaktivator (Trasylol®) oder mit einer Stoßdosis von Prednisolon (Hostacortin-H®) und einer weiteren Behandlung mit kleinerer Dosis zur Prophylaxe postoperativer peritonealer Adhaesionen nach chirurgischen und gynäkologisch-geburtshilflichen Eingriffen verwendet werden kann, um damit einen optimalen Erfolg zu erreichen.

S C H R I F T T U M

1. ADAM, H.: Ein Versuch zur Vermeidung der postoperativen Verwachsungen nach abdominellen Eingriffen: Med. Klin. 47, 752 - 753 (1952)
2. AIKJAERSIG, N., A. P. FLETCHER, S. SCHERRY: J. biol. Chem. 234, 832 (1959)
3. ASBOE-HANSEN: Proc. Soc. Exp. Biol. und Med. 80, 677 (1952)
4. AXHAUSEN, W.: Noblesche Operation bei akutem Adhäsionsileus Langenbecks´Arch. klin. Chir. 301, 253 - 255 (1962)
5. BARGMANN, W.: Virchow´s Arch. path. Anat. 314, 162 (1947)
6. BATTAGLIOLO, E.: Verhütung experimenteller Adhäsionen mit Alpha-Tocopherol: Acta. chir. patav. 7, 525 - 532 (1959)
7. BENNHOLD, H.: Über die Bedeutung von physiologischen und von künstlichen Kolloiden (Periston) zur Regelung von Transportvorgängen im tierischen Organismus: Deutsch. med. Wschr. 76, 1485 - 1487 (1951)
8. BENZER, H., G. BLÜMEL u. F. PIZA: Zusammenhänge zwischen intraperitonealen Adhäsionen und Fibrinolyse: Langenbeck´s Arch. klin. Chir. 302, 463 - 471 (1963)
9. BERGMANN, K. H.: Diss. med. Düsseldorf (1964)
10. BERNER, A., u. F. HOLLENDER: Über Noblesche Operation: Helv. Chir. Acta. 22, 365 - 367 (1955)
11. BESSESEN, D. H.: The treatment and prognosis of intraperitoneal adhesions: Med. J. Rec. 123, 443 - 445 (1926)
12. BIERMER, J.: Über Verhütung postoperativer Adhäsionen: Zbl. Gynäk. 71, 902 - 903 (1949)
13. BUCHBINDER, J. R.: The prevention of peritoneal adhesions and encapsulation. Preliminary report of an experimental study of peritoneal reaction to hypertonic dextrose solution: Surg. Gynec. Obstet. 45, 769 - 774 (1927/1959)
14. BUSCH, M., u. H. BIBERGELL: Experimentelle Untersuchungen über Verhütung von peritonealem Adhäsionen: Langenbeck´s Arch. klin. Chir. 87, 99 - 130 (1908)
15. CHANDY, J.: Use of heparin in the prevention of peritoneal adhesions: Arch. Surg. 60, 1151 - 1153 (1950)
16. CLAIRMONT, P., u. M. MEYER: Bauchfellverwachsungen: Langenbeck´s Arch. klin. Chir. 157, 474 - 534 (1929)

S C H R I F T T U M

17. COHNHEIM: Brunn's Beitr. klin. Chir. 193, 389 - 396 (1956)

18. CORNAMANN: Science 37, 113 - 115 (1951)

19. DELFS, H.: Über Netz- und Darmverwachsungsbefunde bei gynäkologischen Erst- und Re-Laparotomien: Zbl. Gynäk. 75, 1841 - 1855 (1953)

20. DEMBOWSKI, T. V.: Über die Ursachen der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 37, 745 - 764 (1888)

21. DEUTSCH u. GROSS: Chirurg. Kongress-Berichte (1964)

22. DÖRR u. BREUER: Postoperative intraperitoneale Verwachsungen und ihre Verminderung im Tierversuch - H. Dörr u. E. Breuer - : Zbl. Gynäk. 86, 791 - 795 (1964)

23. EHLERS, P. N., u. H. GRIMSEHL: Adhäsionsverhütung durch intraabdominale Instillation von Prednisolon-Acetat: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 293, 612 - 615 (1960)

- Zur Frage der Adhäsionsverhütung durch Tachystptan. Ein experimenteller Beitrag: Med. Welt 13, 664 -(1961)

24. EHRLER, P.: Der Adhäsionsbauch. Neue Wege der Therapie und Prophylaxe. Schweiz. med. Wschr. 90, 1087 - 1092 (1960)

25. EHSER, A., u. O. SCHOLL: Über das Schicksal des in die Bauchhöhle eingegossenen Blutes: Ärztl. Forsch. 4, J, 265 - 269 (1950)

26. ENRIQUEZ, J. C.: Diss. Mexico (1963)

27. FELDMANN, W.: Über den diagnostischen und therapeutischen Wert des Pneumoperitoneums bei postoperativen Verwachsungen nach Laparotomien: Zbl. Gynäk. 46, 262 - 266 (1922)

28. FLESCH-THEBESIUS, M.: Über Ileus durch Verwachsungen und Sträge: Dtsch. Z. Chir. 157, 60 - 97 (1920)

29. FREY, E. K.: Therapie-Woche 4, 323 (1953)

30. GRASER, E.: Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei den Verwachsungen peritonealer Blätter: Dtsch. Z. Chir. 27, 533 (1888)

31. GROM, Z.: Medikamentöse Prophylaxe postoperativer intraabdomineller und tubarer Verwachsungen: Medizinische 49, 2412 - 2415 (1959)

32. GRUCA, A.: Über die Entstehung, Verhinderung und Behandlung der peritonealen Verwachsungen: Pol. Przegl. Chir. 5, 48 - 69 (1926)

- GILLOUX, A.: Physio-pathologie des adherences post-operatoires en gynecologie: Gynec. prat. 17, 397 - 402 (1966)

S C H R I F T T U M

33. GRUNDMANN, E.: Experimentelle Beiträge zur Adhäsionsprophylaxe: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 894 - 897 (1965)

34. HAAR, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Adhäsionsbildung im Intraperitonealraum: Ärztl. Wschr. 5, 532 - 535 (1950)

35. HASSE, W., u. H. SPETH: Untersuchungen über die Wirkung von Hydrocortison bei intraabdominellen Adhäsionen: Brunn's Beitr. klin. Chir. 193, 389 - 396 (1956)

— Weiter klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Hydrocortison bei intraabdominellen Adhäsionen: Brunn's Beitr. klin. Chir. 196, 174 - 177 (1958)

36. HAUG, E., K. HEUDORFER: Über postoperative Adhäsionen nach gynäkologischen Laparotomien: Münch. med. Wschr. 70, 463 - 466 (1923)

37. HECHT, G., H. WESSE: Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz: Münch. med. Wschr. 90, 11 - 15 (1943)

38. JACQMAIN, H. J.: Amer. J. Surg. 104, 20 - 21 (1962)

39. KAESTLER, C.: Heilwirkung der Lüftfüllung der Bauchhöhle: Münch. med. Wschr. 67, 714 - 715 (1920)

40. KALLIGIANNIS, O.: Postoperative Adhäsionsprophylaxe durch Kollidone: Brunn's Beitr. klin. Chir. 202, 6 - 11 (1961)

41. KANEDA, T.: Experimentelle Unterschungen über die antiadhäsive Wirkung der Glucoronsäure: Field of Surg. 8, 517 (1960)

42. KAUFMANN, E.: Über die Bauchfellverwachsungen: Brunn's Beitr. klin. Chir. 161, 599 - 616 (1935)

43. KERN, E.: Untersuchungen zur Adhäsionsprophylaxe im Bauchraum: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 308, 748 - 753 (1964)

44. KERN, E. u. C. KUBIER: Entstehung, Klinik, Therapie und Prophylaxe der peritonealen Adhäsionen: Ergebn. Chir. Orthop. 46, 48 - 80 (1964)

45. KOSLOWSKI, L., D. BARCKOW, u. G. WASCHKETI: Chirurg. 533, (1962)

46. KRAUS, H. u. F. KÜMMERLE: Die Verhütung des rezidivierenden Adhäsionsileus durch die Noblesche Operation: Dtsch. med. Wschr. 85, 638 - 641 (1960)

47. KRAUT, U.: Acta. Chir. scand. 118, 446 - 454 (1959)

48. KÜMMERLE, F.: Über Noblesche Operation bei Adhäsionen: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 301, 242 - 253 (1962)

S C H R I F T T U M

49. LAUBNER, H. T., R. SCHMIDT-ALEXEWITZ: Untersuchungen über die Wirkung der örtlichen Betäubung mit Peristonzusatz: Klin. Wschr. 28, 98 - 99 (1950)

50. LOHMANN, K., F. MARKWARDT u. H. LANDMANN: Naturwissenschaften 50, 502 (1963)

51. LÜDEKE, H.: Med. Klin. 520 - 523 (1961)

52. MARTIUS, H.: Über die postoperativen Bauchfellverwachsungen: Münch. med. Wschr. 69, 299 - 302 (1922)

53. MAYER, A.: Über postoperative Adhäsionen in der Bauchhöhle: Zbl. Gynäk. 46, 940 - 946 (1922)

54. MEIER, R., F. GROSSA u. P. DESAULLES: Über die Bedeutung der Nebennieren und der Nebennierenrindensteroide für den Ablauf entzündlicher Reaktionen: Klin. Wschr. 29, 653 - 663 (1951)

55. MIKI, H. u. H. SATANI: Heparin zur Verhütung intraperitonealer Verklebungen: Mitt. med. Akad. Kioto: 14, 9 - 14 (1935)

56. MINK, E.: Gynäk. 85, 806 - 813 (1963)

57. MÜHLBAUER, H.: Klinischer Beitrag zur Periston-N-Behandlung beim Tetanus: Münch. med. Wschr. 94, 2486 - 2487 (1952)

58. MÜLLER, G. P. and C. A. RADEMAKER: Arch. Surg.: Role of infection in the production of postoperative adhesions: Arch. Surg. 26, 280 - 287 (1933)

59. MÜLLER, W.: Speicherversuch mit Kollidon: Klin. Wschr. 26, 223 (1948)

60. MUSSGUNG, G.: Verhütung von intraperitonealen bzw. intraabdominellen Verwachsungen mit Periston-N (Kollidon) Chirurg. 27, 543 - 545 (1956)

61. MYBURGH, A. L.: Ursachen und Behandlung abdominaler Adhäsionen: Arch. Chir. neerl. 6, 112 - 122 (1954)

62. NAEGELI, Th.; W. INTHORN: Experimentelle Untersuchungen über die Vermeidung von postoperativen Verwachsungen im Bereich der Bauchhöhle: Brunn's Beitr. klin. Chir. 167, 588 - 594 (1938)

63. NAEGELI, T.: Die klinische Bedeutung und Bewertung der abdominellen Verwachsungen: Dtsch. Z. Chir. 163, 408 - 416 (1919)

64. NAUMANN, H.: Versuche einer biologischen Behandlung der peritonealen Adhäsionen: Dtsch. med. Wschr. 1179 - 1180 (1924)

S C H R I F T T U M

64. NAUMANN, H.: - mit besonderer Berücksichtigung des Fermentabbaues: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 134, 1 - 41 (1925)

65. NIEDNER,: Die Verhütung postoperativer Adhäsionen (K. Niedner) Zbl. Gynäk. 80, 932 - 938 (1958)

66. NOBLE, T. B.: Plication of small intestine as prophylaxis a against adhesions: Amer. J. Surg. 35, 41 - 44 (1937); Amer. J. Surg. 45, 547 - 580 (1939); - J. int. Coll. Surg. 22, 174 - 180 (1954) and - J. int. Coll. Surg. 31, 286 - 293 (1959)

67. ODELL, R. T., J. A. KEY and L. W. Taylor: Prevention of peritoneal adhesions and tale granulomas by cortisone: Surg. Forum: 524 - 531 (1951)

68. PAYR, E.: Zur Prophylaxe und Therapie peritonealer Adhäsionen. Eisenfüllung des Magendarmkanals und Elektromagnet: Münch. med. Wschr. 2601 - 2604 (1931) - Langenbeck's Arch. klin. Chir. 106, 125 - 171 (1915) - Über eine keimfreie, kolloidale Pepsinlösung zur Narbenerweichung, Verhütung und Lösung von Verklebungen: Zbl. Chir. 2 - 11 (1922)

69. PAYR, E.: - Biologisches zur Entstehung, Rückbildung und Vorbeugung von Bauchfellverwachsungen: Zbl. Chir. 718 - 727 (1924)

70. PETERS, K. O.: Zur Frage der Therapie der Peritonitis diffusa mit Berücksichtigung des postoperativen Adhäsions- und Stranglationsileus: Brunn's Beitr. klin. Chir. 172, 503 - 528 (1933)

71. PRIBRAM, E. E.: Neue Experimente zur Frage der Vermeidung peritonealer Adhäsionen: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 105, 488 - 500 (1914)

72. PRIESCHING, A.: "Adhäsionen" um Magen, Gallenblase und Colon ascendens: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 286, 368 - 410 (1957)

73. PRIMA, C.: Zur Verhütung der postoperativen Bauchfellverwachsungen: Zbl. Chir. 930 - 933 (1925)

74. QUAN,A., D. CHARLES, J. M. CRAIG: Obstet. Gynec. 22, 96 - 101 (1963)

75. ROSTOK, P.: Experimentelle Untersuchungen zur Verhütung von Adhäsionen in der Bauchhöhle: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 136, 589 - 610 (1925)

76. SCHEINBERG, S. R. and H. A. SALTZSTEIN: Effect of cortisone and corticotropin (ACTH) on intraabdominal adhesions: Arch. Surg. 63, 413 - 420 (1951)

S C H R I F T T U M

77. SCHÖNBAUER, L. u. H. SCHNITZLER: Zur Histologie und Klinik der intraperitonealen postoperativen Adhäsionen: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 129, 758 - 763 (1924)

78. SCHINNO, N.: Saiga Igaku 4, 55 - 57; No. 12 (1961).
- SWOLIN, K.: Experimentelle Studien zur Prophylaxe von intraabdominalen Verwachsungen. Versuche an der Ratte mit einer Emulsion aus Lipid und Prednisolon: Acta. Obstet. gynec. Scand. 45, 473 - 498 (1966)

79. SCHULTZ, F.: Med. u. Chem. 7, 32 (1963)

80. SCHULTZE, R. u. F. BAUMBUSCH: Zur Indikation der Nobleschen Darmplikatur: Zbl. Chir. 86, 804 - 808 (1961)

81. SCHULZE, W.: Verhütung neuer Bauchfellverwachsungen nach der Operation von Verwachsungsbäuchen: Zbl. Chir. 84, 1160 - 1163 (1959)

82. SCHUMACHER, W.: Surg. Gynec. Obstet. 51, 840 - 843 (1930)

83. STEICHELE, H., H. J. HERSCHLEIN: Zur antifibrinolytischen Wirkung des Trypsin-Kallikrein-Inaktivators: Med. Welt. 2170 - 2172 (1961)

84. STENGEL, W.: Das Pneumoperitoneum als Mittel zur Verhütung von Bauchfellverwachsungen: Berl. med. Z. 385 - 387 (1950)

85. STERN, R.: Durch welche Mittel kann man das Entstehung von pseudomembranosen Verwachsungen bei intraperitonealen Wunden verhindern? Brunn's Beitr. klin. Chir. 4, 653 - 672 (1889)

86. STRAUBE, A.: Zum Problem des postoperativer Verwachsungsverhütung: Zbl. Chir. 299 - 303 (1948)

87. TADDEI, D.: Über die Vermeidung postoperativen abdominaler Verwachsungen: Münch. med. Wschr. 84, 366 - 370 (1937)

88. THOMASCHECK , G.: Problem der Nebennierenrinden-Hormonanwendung zur Adhäsionsverhütung im Bauchraum: Ärztl. Wschr. 13, 476 - 482 (1958)
- Experimentelle Untersuchungen über Adhäsionseinsckränkungen im Bauchraum der Ratte durch intraperitoneale Hydrocortisongaben: Arch. Gynäk. 191, 377 - 431 (1959)

S C H R I F T T U M

89. THOMAS, J. M., J. W. GREENE and J. E. RHOADS: An experimental study of factors affecting the development and persistence of intraperitoneal adhesions: Surg. Forum: 125 - 128 (1950/1951)

90. TOTTEN, H. P.: The intraperitoneal use of hypertonic glucose solution. An experimental study with reference to the prevention of adhesions: Surgery 8, 456 - 463 (1940)

91. TROMPKE, R. u. R. SIEGNER: Ein Beitrag zu den Verhütungsmaßnahmen intraabdomineller Verwachsungen: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 281, 232 - 332 (1956)

92. TURUNEN, A. O. I.: Über die postoperativen Verwachsungen im Anschluß an gynäkologische Laparotomien und über die Mittel zu ihrer Verhütung: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 179, 605 - 614 (1934)

93. VOGEL, C.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der peritonealen Adhäsionen nach Laparotomien: Dtsch. Z. Chir. 63, 269 - 369 (1902) u. Zbl. Chir. 745 - 758 (1916)

94. - Zur Frage der Verhütung der Rezidive peritonealer Adhäsionen: Zbl. Chir. 245 - 758 (1916)
- Über Bauchfellverwachsungen im Bauchraum: Ergebn. Chir. Orthop. 16, 28 - 66 (1965)

94. WACHSMUTH, HOCKERTS u. VOSTER, NAGEL: Langenbeck's Arch. klin. Chir. Kongressband (1965)

- VORSTER, C.: Zur Prophylaxe peritonealer Adhäsionen: Fortschr. Med. 85, 211 - 214 (1967)

95. WACHSMUTH, R.: Intraabdominelle Anwendung von Sulfonamiden: Med. Klin. 1463 - 1466 (1952)

96. WACHSMUTH, W.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 146 - 170 (1965)
- VOGL, A.: Zur Adhäsionsbildung im Bauchraum: Brunn's Beitr. klin. Chir. 202, 291 - 300 (1961)

97. WAKIZAKA, J., S. YUGE, H. TOMITA and S. OKABA: Postoperative intestinale Adhäsionen: J. Clin. Dih. Dis. 3, 541 - 550 (1961)

98. WERESCHINSKIJ, A. O.: Experimentelle Beiträge über die Beteiligung des Muskelfasern an der entzündlichen Neubildung intraperitonealer Adhäsionen: Dtsch. Z. Chir. 178, 73 - 85 (1924)

99. WESSE, H.: Indifferente Kolloide in Chirurgie und innerer Medizin: Dtsch. med. Wschr. 76, 757 - 761 (1951)

100. ZACHARIAE, L.: Hydrocortisone Acetate applied intraperineally: Acta Endocrin (Kbh.) 16, u. 19, 148 - 159 (1954); 19, 269 - 278 (1955)

Lebenslauf

Am 10. September 1939 wurde ich, Emmanuel Olufemi Shobanjo als Sohn des Frauenfacharztes Dr. Tunde Shobanjo und seiner Ehefrau, Dr. Hannah-Ajoke, geborene Johnson, Apothekerin, in Abeokuta-Ake/Nigeria geboren.
Die Volksschule besuchte ich in Calabar-Nigeria (1945 - 1953), das Gymnasium in Okrika-Nigeria (1954 - 1958) und das Obergymnasium in Ibadan-Nigeria (1959 - August 1960). Im Dezember 1958 bestand ich die Reifeprüfung an der Okrika Grammar School in Okrika-Nigeria. Das Studium der Medizin begann ich im September 1960 an der University of Ibadan-Nigeria bzw. University of London, an der ich auch Pharmakologie studiert habe. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 11. Juni 1963 in Ibadan-Nigeria. Im Wintersemester 1964/65 setzte ich mein Medizin-Studium (klinischer Teil) an der Universitat Tübingen fort. Das Studium schloß ich mit dem Medizinischen Staatsexamen am 14. Februar 1968 in Tübingen ab.